

J.-P. BENZÉCRI

G. D. MAÏTI

D. DE VERNEJOUL

C. HERBIN

D. SAUR

**Efficacité comparée de traitements
antihypertenseurs chez des patients suivis
par enregistrement de la pression artérielle
au cours du nyctémère**

Les cahiers de l'analyse des données, tome 15, n° 4 (1990),
p. 413-432

http://www.numdam.org/item?id=CAD_1990__15_4_413_0

© Les cahiers de l'analyse des données, Dunod, 1990, tous droits réservés.

L'accès aux archives de la revue « Les cahiers de l'analyse des données » implique l'accord avec les conditions générales d'utilisation (<http://www.numdam.org/conditions>). Toute utilisation commerciale ou impression systématique est constitutive d'une infraction pénale. Toute copie ou impression de ce fichier doit contenir la présente mention de copyright.

NUMDAM

Article numérisé dans le cadre du programme
Numérisation de documents anciens mathématiques

<http://www.numdam.org/>

EFFICACITÉ COMPARÉE DE TRAITEMENTS ANTIHYPERTENSEURS CHEZ DES PATIENTS SUIVIS PAR ENREGISTREMENT DE LA PRESSION ARTÉRIELLE AU COURS DU NYCTHÉMÈRE

[PRESS. ART. NYCTH.]

J.-P. BENZÉCRI

*G. D. MAÏTI**

*D. de VERNEJOUL, C. HERBIN, D. SAUR***

1 Des données aux analyses

1.1 Acquisition des données

Associé au nom de **HOLTER**, l'enregistrement continu de l'électrocardiogramme au cours d'un nycthémère, est, depuis longtemps aujourd'hui, de pratique courante. D'un tel examen, le cardiologue attend qu'il révèle, éventuellement, des anomalies (notamment des troubles du rythme) qui ne se manifestent pas de façon continue mais peuvent être la cause d'accidents gravissimes, voire mortels.

On entreprend, depuis quelques années d'effectuer, de même, des enregistrements de la pression artérielle, appelés communément "HOLTER tensionnels". Car il est bien connu que, d'une part, la pression artérielle se ressent fortement de l'activité physique du sujet et de son état émotionnel; et que, d'autre part, elle présente, dans sa variation, des accidents de détail dont la signification clinique n'est pas moins grande que celle des grandes lignes.

Ici, il faut prendre garde que, même si la mesure de la pression artérielle, est, tant du point de vue de la physique que de celui de la pratique médicale, un acte beaucoup plus simple que l'enregistrement d'un électrocardiogramme, l'enregistrement continu de la pression artérielle offre certaines difficultés qu'ignore l'enregistrement de **HOLTER** usuel de l'électrocardiogramme.

(*) Expert clinicien; Société **STATMATIC**.

(**) Laboratoire Pharmaceutique étudiant le nouvel antihypertenseur objet de l'article.

En effet, à moins d'introduire dans un vaisseau du patient une capsule manométrique (on parle alors de pression artérielle sanglante), il faut recourir au gonflement d'un brassard pour chaque prise de mesure; cela ne peut se faire sans un appareil encombrant dont la mise en œuvre incommode le patient; et la simple prise de 3 mesures par heure occasionne une gêne réelle. Sur un patient laissé à lui-même, l'appareil ne fonctionne pas 24 heures consécutives sans incidents. Il y a donc toujours des lacunes dans l'enregistrement du nyctémère; et, ce qui est plus grave, des erreurs qu'il est d'autant moins facile de déceler que la loi des anomalies réelles est moins bien connue.

Certains services de cardiologie disposent toutefois de plusieurs centaines d'enregistrements couvrant chacun un nyctémère, avec, (sauf incident!), deux ou trois fois par heure, un triplet de mesures: {PAS, PAD, FC}: Pression Artérielle Systolique, Pression Artérielle Diastolique, Fréquence Cardiaque. Les essais cliniques d'agents antihypertenseurs doivent être aujourd'hui fondés sur l'observation continue ambulatoire des sujets. Il est donc légitime d'entreprendre l'analyse statistique de telles données.

1.2 Protocole de l'essai thérapeutique

Les données du présent travail ont été recueillies pour comparer l'efficacité d'un nouvel antihypertenseur, noté ici C, à un produit de référence L. L'intérêt propre à C est d'être administré *semel in die*, au petit déjeuner; tandis les caractéristiques pharmacodynamiques de L imposent qu'il soit donné *bis in die*, matin et soir. Or, du point de vue de la commodité des patients et, plus encore, de l'observance, l'administration *s.i.d.* présente d'incontestables avantages.

Mais on peut s'interroger, d'une part, sur l'effet hypotenseur obtenu pendant la nuit par l'un ou l'autre des traitements; et, d'autre part sur les besoins réels des patients en dehors des périodes diurnes où leur système circulatoire est sollicité à la fois par l'effort physique et la tension psychique. Il ne fait pas de doute que la pratique généralisée de l'enregistrement ambulatoire de la pression artérielle conduira à adapter, beaucoup plus sûrement qu'on n'a pu le faire jusqu'ici, le choix des drogues et de leur posologie aux besoins propres à chaque patient.

Le protocole vise à fonder sur l'observation de 16 patients, affectés d'une "hypertension artérielle légère à modérée", une étude "randomisée en cross-over et double insu". Sans entrer dans les détails, il faut dire comment on prétend assurer à l'étude toutes ces qualités.

Il y a trois traitements: par placebo, P; par le produit nouveau C; par le produit de référence L. Chaque sujet reçoit d'abord P; puis, selon un tirage au hasard, l'un des deux traitements C ou L; et, ensuite, après un intervalle sous placebo, l'autre traitement. Le sujet reçoit donc, en bref, soit PCL soit PLC. Pour être tout à fait explicites, nous dirons plutôt PCT et PLD: i.e., les traitements {C, L}, administrés en second, seront désignés par les lettres

{D, T}. Pour ceux qui connaissent les noms des produits ces sigles ont valeur mnémotechnique...

Afin d'assurer le double insu, la présentation des trois traitements doit être identique. On distribue donc à tout patient, en toute période et quelle que soit sa séquence (PCT ou PLD), deux flacons, étiquetés l'un en bleu l'autre en jaune. La couleur bleue est pour C; le jaune pour L. Chaque sujet prend toujours *s.i.d.* du flacon bleu et *b.i.d.* du jaune; mais, selon les cas, le contenu réel absorbé varie. En période P, les deux flacons contiennent des comprimés sans principe actif. En période C (ou D) seul est actif le contenu du flacon bleu (C); et en période L (ou T) c'est sous l'étiquette jaune qu'on trouve l'authentique produit L.

On remarquera que cette disposition, pour ingénieuse qu'elle soit, multiplie en toute saison les effets placebo! En particulier, le sujet qui prend *s.i.d.* le produit nouveau C, n'en bénéficie pas moins d'un placebo vespéral; d'autant plus opportun que durant la nuit le système circulatoire est (comme on l'a rappelé) peu sollicité. Si se confirme l'hypothèse, suggérée par l'analyse des données disponibles, que le produit C convient particulièrement à l'entretien, L devra expérimenter en supprimant purement et simplement la prise vespérale si C (i.e. D) est administré après une première étape de traitement réel. De façon précise, on comparerait les séquences PLTT, PLDD, PCDD où L et C sont administrés avec deux flacons, mais non T ni D. À moins que l'angoisse de certains sujets ne contraigne à leur prescrire, même sous C, un placebo vespéral; c'est-à-dire une dose quasi nulle...

Quoi qu'il en soit de ces projets, l'on dispose, en principe, pour chaque sujet de trois enregistrements ambulatoires de 24 heures; enregistrements que nous désignerons par la lettre capitale du traitement en fin duquel il est effectué (i.e. P, C, L, D ou T), suivie d'une minuscule indiquant le numéro du sujet. Par exemple {Pa, Ca, Ta} pour le premier sujet, {Pb, Lb, Db} pour le second, etc. Éventuellement, on précisera pour un placebo le traitement qui le doit suivre: PCa, PLb au lieu de Pa, Pb...

Sans prétendre anticiper sur les conclusions des analyses, il convient de signaler que le programme d'observation n'a pas été rempli. Pour un sujet, l'un des enregistrements manque complètement; pour quatre autres, il y a des interruptions si prolongées que les 24 heures ne sont pas couvertes pour un ou plusieurs des enregistrements; enfin l'un des patients ne se montre pas véritablement hypertendu dès qu'il a été soumis à un traitement prolongé par placebo...

Même si aucune des anomalies énumérées ne s'était rencontrée, il resterait que 16 sujets ne représentent pas la diversité des cycles nycthémeraux; et que la

durée d'observation prévue suffit à poser la question de l'épuisement du traitement ou de son entretien, mais ne répond pas à cette question.

1.3 Enchaînement des analyses

Avant toute chose, on doit spécifier le codage des données individuelles. On a 4 variables {PAS, PAD, Pmoy, FC}; la pression moyenne n'étant que calculée en fonction de PAS et PAD. Pour chaque variable, on a fait l'histogramme de l'ensemble des valeurs non erronées disponibles; et, d'après cet histogramme, fixé 4 pivots {<,≤,≥,>} pour un codage barycentrique en quatre modalités (inférieure, plutôt faible, plutôt forte, supérieure). Comme il est apparu que le mode de chaque histogramme se trouvait correspondre, à peu près, à la limite admise de la normalité, on a introduit cette valeur comme pivot central et créé une modalité moyenne; d'où le système {<,≤,≈,≥,>}.

Cette multiplication des modalités peut surprendre, alors que l'usage, particulièrement avec un codage continu, est de se borner à 3 modalités {<,≈,>}; mais il faut comprendre qu'ici, l'individu est l'enregistrement, ensemble de mesures réparties sur 24 heures; et que la dispersion des valeurs observée pour une variable importe autant et plus que la tendance centrale; car celle-ci peut être acceptable alors que certaines du nyctémère sont anormales.

Les informations recueillies à un instant données, sur un patient donné, constituaient, initialement, une suite de quatre nombres; après codage, chaque nombre étant éclaté sur 4 (voire 5) modalités, on a une suite de 16 (ou de 20) nombres.

En toute rigueur, il faut décrire globalement un enregistrement nyctéméral afin d'y placer les éléments susceptibles d'intéresser la clinique et qui sont donc ceux que l'analyse statistique multidimensionnelle devra, elle aussi, mettre en relief.

L'enregistrement nyctéméral d'une des variables, par exemple PAS, se présente d'abord comme une sinusoïde ayant un maximum diurne et un minimum nocturne. Il va sans dire que, selon les sujets, peuvent varier l'heure du maximum, le rapport (Max/min), pour ne rien dire du fait qu'il ne s'agit pas d'une véritable sinusoïde: Max et min pouvant être plus ou moins plats, et n'étant pas décalés d'exactly 12 heures l'un par rapport à l'autre. De plus, le maximum diurne se creuse ordinairement, au milieu du jour, d'un minimum relatif créé par la détente du repas et de la digestion...

Il conviendrait de déterminer le cycle nyctéméral propre à chaque sujet: avec des enregistrements souvent interrompus, cet objectif semble peu accessible. Les premières analyses ont visé simplement à tracer un cycle moyen, d'après les profils horaires de chacune des variables sur l'ensemble des enregistrements. De façon précise, ce profil moyen est, pour nous, une ligne créée en cumulant, après codage, les lignes afférentes à des mesures prises

durant cette heure pour l'un quelconque des sujets soumis à quelque traitement que ce soit.

D'après l'analyse du tableau à 24 lignes des profils horaires, on a introduit deux divisions du nycthémère, en 4 ou en 3 classes d'heures. (Bien que ces classes ne soient pas toutes d'un seul tenant, nous les appellerons parfois des "tranches", parce que ce terme est plus évocateur que celui de "classe".) C'est d'après ces classes qu'on a d'abord éliminé les enregistrements par trop lacunaires dans l'une ou l'autre de celles-ci; et qu'ensuite, on a donné à chaque mesure effective un poids tel que, dans tout enregistrement, chaque classe d'heures ait un poids total proportionnel à sa durée.

Supposons, par exemple qu'on ait retenu une classe correspondant à la sollicitation maxima du système circulatoire et comprenant dix heures situées d'une part dans la matinée et d'autre part de la fin de l'après midi au début de la soirée; si, pour l'enregistrement Ca (sujet *a* traité par le produit C), on a, dans cette classe, 17 mesures effectives, chacune de celles-ci recevra le poids 10/17.

Codage et pondération permettent de créer, pour chaque enregistrement, un profil dans chaque classe d'heure, et un profil global (des 24 heures). Ces profils se calculent en cumulant les lignes afférentes aux mesures instantanées, codées (suivant les modalités choisies) puis multipliées par le coefficient de pondération. De plus, les profils peuvent être cumulés par traitement.

Selon les analyses, on a retenu comme lignes principales soit celles afférentes à un enregistrement et à une tranche d'heure déterminés; soit celles pour un enregistrement sur 24 heures; soit encore celles de cumul par traitement; les lignes non retenues comme éléments principaux pouvant être projetées sur les axes (pour aider à l'interprétation, s'il s'agit de cumul; ou pour apprécier la diversité des effets, s'il s'agit de tranches individuelles).

Quant aux variables, sont en principal soit toutes les modalités, soit seulement celles des deux variables majeures PAS et PAD, pression artérielle systolique et diastolique: en effet, bien que l'analyse factorielle sépare assez bien fréquence et pression, une contribution de la FC au premier facteur, dominé par la pression, peut rendre moins précise l'évaluation de l'effet antihypertenseur.

2 Variation nycthémérale moyenne sur l'ensemble des sujets

Nous précisons les deux codages adoptés puis rendons compte des résultats, d'ailleurs concordant, obtenus en utilisant l'un ou l'autre de ces codages.

2.1 Codage des données

Il suffira de donner le tableau des bornes retenues pour le codage des variables suivant 5 modalités, le codage suivant 4 modalités ne différant qu'en ce qu'on a supprimé la modalité centrale '≈'.

PAS a	5 modalités dont les sigles et valeurs pivot sont													
PS<	PS<=	PS≈	PS>=	PS>	92	125	140	156	185					
PAD a	5 modalités dont les sigles et valeurs pivot sont													
PD<	PD<=	PD≈	PD>=	PD>	65	82	93	105	125					
Pmoy a	5 modalités dont les sigles et valeurs pivot sont													
Pm<	Pm<=	Pm≈	Pm>=	Pm>	76	98	109	121	139					
FC a	5 modalités dont les sigles et valeurs pivot sont													
FC<	FC<=	FC≈	FC>=	FC>	51	66	76	86	105					

Pour la commodité du lecteur non statisticien, nous montrons sur un exemple l'application de ce codage. Nous considérons 3 lignes de l'enregistrement Pb (afférent au Placebo pour le sujet b, i.e. 2), sous la forme même où elles ont été saisies (à ceci près qu'en vue de diverses transformations, on a placé en tête de ligne le sigle de l'enregistrement). Après un numéro et le temps en heures et minutes (donnée indispensable pour effectuer les divers cumuls annoncés au §1.3), sont les variables proprement dites.

sujet b (2)									
	7	num	hor	min	PAS	PAD	Pmoy	FC	
Pb	27	6	16	146	128	134	85		
Pb	28	6	31	132	106	114	65		
Pb	29	6	46	128	105	112	69		

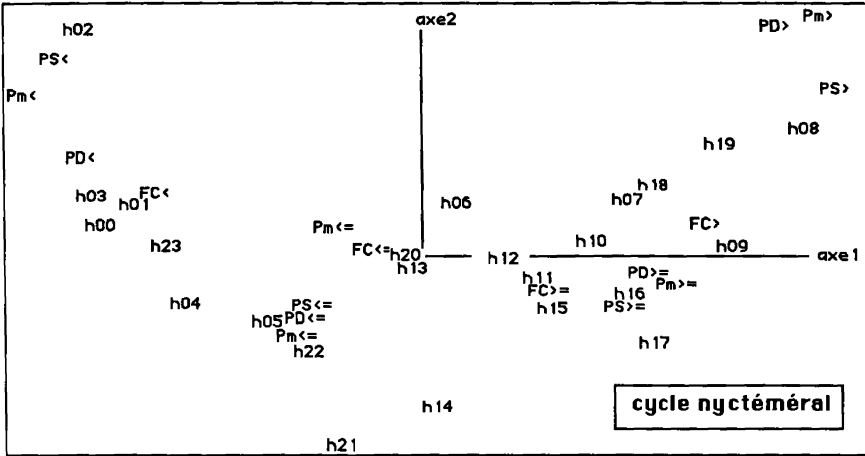
Nous nous bornons à donner le résultat du codage suivant 5 modalités pour {PS, PD, FC}. La valeur de la PAS sur la première ligne est 146; cette valeur est comprise entre les pivots PS≈ (140) et PS>= (156). Dans les colonnes PS<, PS<= et PS>, on a zéro; pour les modalités qui encadrent 146, la note est calculée en proportion des différences: puisque 146 est situé entre 140 et 156 aux (6/16) à partir de la première valeur, on a 10/16 (.625) dans la colonne PS≈ et, complémentirement, 6/16 (.375) dans la colonne PS>=. On remarquera que

sujet b (2)															
15	PS<	PS<=	PS≈	PS>=	PS>	PD<	PD<=	PD≈	PD>=	PD>	FC<	FC<=	FC≈	FC>=	FC>
Pb	.00	.00	.625	.375	.00	.00	.00	.00	.00	1.00	.00	.00	.10	.90	.00
Pb	.00	.533	.467	.00	.00	.00	.00	.00	.95	.05	.07	.93	.00	.00	.00
Pb	.00	.80	.20	.00	.00	.00	.00	.00	1.00	.00	.00	.70	.30	.00	.00

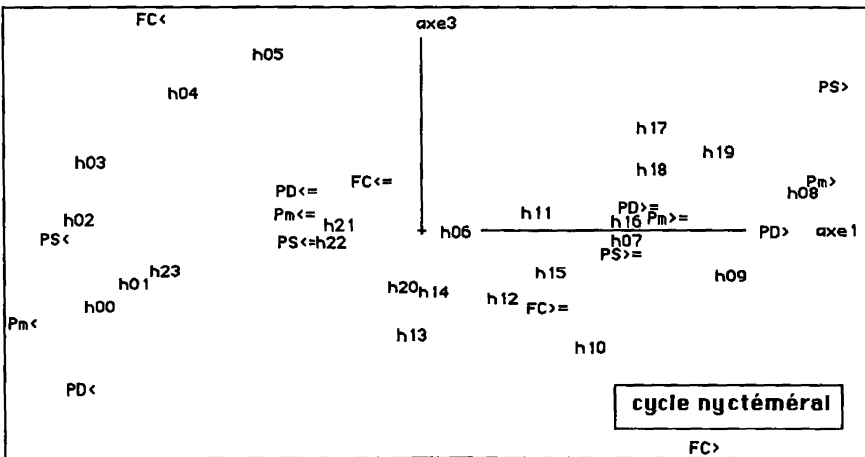
la PAD, sur la 3-ème ligne, a pour valeur 105, qui coïncide avec le pivot PD>=: c'est pourquoi l'on a 1.00 dans la colonne PD>= et zéro dans les 4 autres colonnes du bloc de la pression diastolique; etc...

2.2 Cycle nycthéral moyen: analyse d'après le codage avec quatre modalités par variable

Nous considérons les résultats de l'analyse factorielle dans les plans (1,2) et (1,3). Le plan (1,2) montre un nuage en croissant. Dans le quadrant ($F_1 < 0$; $F_2 > 0$) les heures {01,02,03} sont associées aux modalités inférieures de la pression artérielle (particulièrement de la PS) et de la fréquence cardiaque. Dans le quadrant ($F_1 > 0$; $F_2 > 0$), on trouve, au contraire, les modalités fortes associées aux heures {07,08,18,19}. Cette disposition ne surprend pas; mais il vaut la peine de suivre le détail du cycle nycthéral moyen. De 23h à 02h la



pression artérielle s'abaisse, pour remonter lentement jusqu'à 5h. À partir de 6h, on passe du côté ($F1 > 0$); mais il faut remarquer que, sur l'axe 2, 06h est du côté positif, entre les deux cornes du croissant; ce qui est dû à une conjonction des extrêmes; certains sujets se reposant encore entre 6 et 7h, alors que d'autres sont déjà en plein mouvement. Jusqu'à 9h, la pression monte; elle descend lentement jusqu'à l'heure du repas. On note que 14h, qui est à zéro sur l'axe 1, se projette sur l'axe 2 du côté négatif; ce qui correspond au fait que le profil tensionnel est concentré sur les valeurs moyennes. La pression remonte à nouveau jusqu'à 19h, redescend régulièrement jusqu'à 21h; et l'on rentre dans la nuit...



D'après le plan (1,3), on voit que l'axe 3 isole la fréquence cardiaque.

Alors que la pression artérielle connaît son minimum nocturne vers 2h, la fréquence cardiaque est au plus bas dans les heures 04 et 05, c'est-à-dire entre 4 et 6 heures. De même, le maximum matinal de la PS tombe à peu près entre 8 et 9h; mais le maximum de la FC est décalé de deux heures, jusqu'à 10 ou 11 heures.

c Partition des heures en 4 classes :								
41	h00	h01	h23	h03	h02	(nox)		
44	h04	h05	h22	h21	h14	(rep)		
42	h06	h20	h13	h15	h11	h12	h10	(act)
43	h16	h17	h07	h18	h19	h09	h08	(tns)

Une partition des heures en 4 classes reprend l'essentiel de ce qu'on a noté.

h00	_32	41					
h01	_			détente profonde			
h23	_			P<<			
h03	_37		nx				
h02	_						
h04	28		44		45		46
h05				serein			
h22	2739			P<=			
h21				rp			
h14							
h06	_36		42				
h20				actif			
h13				F<<:non ; F,PS>=:oui			
h15	_35			ac			
h11							
h12							
h10							
h16	_31		43				
h17				tension maxima			
h07	_34			P<<: non ; P>>(ou=): oui			
h18				ts			
h19	_						
h09	_38						
h08	_						

CLASSIFICATION
DES 24 HEURES

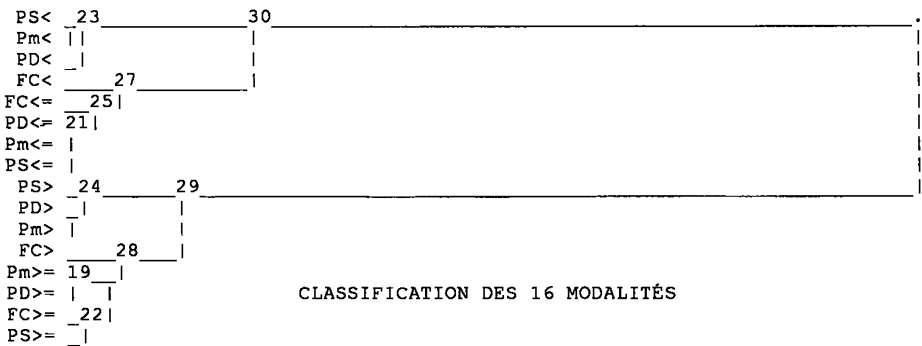
L'arbre a été étiqueté d'après un listage Vacor donnant les contributions de classes de modalités à la définition des profils des classes horaires. On a évité de détacher de la période de détente (notée 'rp' = repos) les deux heures h04 et h05 qui se signalent pourtant par une FC basse.

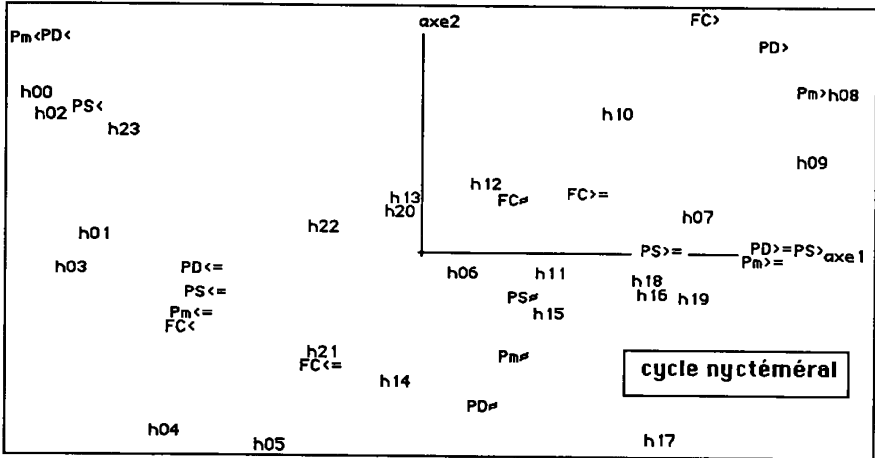
Quant à la classification des modalités, on notera que les modalités de même rang des variables {PS, PD, Pm} sont solidaires entre elles; en revanche, les modalités extrêmes, FC< et FC>, se rattachent aux modalités modérées de l'ensemble des 4 variables. Ceci est lié aux décalages relevés dans le plan (1,3) de l'analyse factorielle: FC< se rencontre le plus entre 4 et 6h, alors que, pour la pression artérielle, le creux nocturne étant dépassé, la pression est plutôt subminimale (<=) que minimale. De même, FC> tombe après PS> et PD>.

4	nox	rep	act	tns	4	nox	rep	act	tns	4	nox	rep	act	tns
Pa	10	11	19	18	Pf	8	10	21	21	Pl	10	9	20	14
Ca	10	12	16	20	Lf	10	12	19	19	Cl	9	9	16	15
Ta	10	12	19	16	Pg	10	11	14	12	Tl	10	9	16	14
Pb	10	12	25	15	Cg	10	11	18	17	Pm	9	12	20	18
Lb	10	12	18	20	Tg	1	4	15	8	Lm	10	12	20	19
Db	7	12	20	19	Ph	9	11	20	20	Dm	10	12	19	21
Pc	10	11	19	20	Lh	10	14	20	18	Pn	0	9	26	16
Cc	8	8	12	15	Dh	9	12	19	16	Ln	0	17	15	20
Tc	9	6	9	10	Pi	9	12	17	19	Dn	0	3	14	16
Pd	7	10	18	17	Ci	10	11	20	17	Po	11	13	17	12
Ld	10	11	17	17	Ti	10	12	20	16	Co	8	7	18	17
Dd	9	10	20	17	Pj	10	12	20	17	To	7	8	16	4
Pe	10	11	20	19	Lj	10	12	21	21	Pp	9	10	19	19
Ce	10	12	21	21	Dj	10	11	19	18	Cp	10	12	13	18
Te	10	12	19	14	Pk	9	10	19	22	Tp	2	7	11	7
					Lk	10	11	20	19					
					Dk	9	11	19	18					

Afin de recenser systématiquement les données manquantes, on a construit un tableau croisant l'ensemble des 47 enregistrements avec les 4 classes horaires {nx, rp, ac, ts}; (47 enregistrements parce qu'il y en a 3 pour chacun des 16 sujets; excepté le 6-ème, noté 'f', qui n'en a que deux). On voit que pour certains enregistrements des sujets {g,n,o,p} l'une ou l'autre des classes est vide ou trop légère pour qu'on puisse prétendre reconstituer un profil de l'activité circulaire sur 24 heures. Pour 'n', sujet n°14, il n'y a pas de données nocturnes; le 3-ème enregistrement de 'g', Tg après traitement par le produit de référence L, n'a qu'une seule donnée nocturne et n'est convenablement échantillonné que pour la classe 'act' des heures d'activité moyenne (sans tension maxima). On reste donc avec 11 sujets {a,b,c,d,e,h,i,j,k,l,m}.

S'il faut tirer une morale de cette analyse nycthémerale, ce sera que les sujets sont sous tension maxima principalement quand ils vont au travail et en reviennent; et ne sont vraiment dispos et pleins d'entrain ('act') qu'à l'heure du petit déjeuner, du repas de midi et du souper!





2.3 Cycle nyctéméral moyen: analyse d'après le codage avec cinq modalités par variable

trace :	1.672e-1									
rang :	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
lambda :	1243	127	88	57	44	26	25	18	17	11 e-4
taux :	7433	762	528	340	261	155	150	109	104	65 e-4
cumul :	7433	8195	8723	9063	9324	9479	9629	9738	9842	9907 e-4

Comme on l'a dit au §1.3, les modalités '≈' ont été introduites dans le codage parce qu'elles tombent à proximité de la limite supérieure de la normalité. De plus, les poids des 5 modalités de chaque variable sont bien équilibrés (cf.

SIGJ	QLT	PDS	INR	F 1	CO2	CTR	F 2	CO2	CTR	F 3	CO2	CTR	F 4	CO2	CTR
PS<	942	38	67	-497	833	75	152	78	68	-75	19	24	59	12	23
PS<=	939	69	54	-332	845	61	-45	16	11	-16	2	2	-100	76	121
PS≈	784	59	14	133	461	8	-49	63	11	100	258	67	-8	2	1
PS>=	811	57	46	325	775	48	4	0	0	70	36	32	5	0	0
PS>	939	28	67	550	748	68	5	0	0	-216	115	146	175	75	148
PD<	962	33	76	-542	760	78	230	137	137	122	39	56	102	27	60
PD<=	885	72	56	-337	871	66	-19	3	2	-14	2	2	-36	10	17
PD≈	767	70	19	75	124	3	-166	608	152	17	6	2	37	29	17
PD>=	949	52	78	486	945	99	6	0	0	12	1	1	-32	4	9
PD>	908	23	53	497	650	46	223	130	90	-208	114	114	-72	13	21
Pm<	990	37	88	-581	839	100	228	130	150	30	2	4	86	18	48
Pm<=	970	72	62	-353	866	72	-70	34	-28	-26	5	5	-97	66	120
Pm≈	859	62	20	121	278	7	-114	245	63	109	227	84	76	110	63
Pm>=	941	54	78	475	937	98	-9	0	0	-12	1	1	-29	3	8
Pm>	964	25	59	553	768	61	171	74	57	-219	120	134	28	2	3
FC<	880	40	44	-361	695	42	-79	33	19	-168	151	127	14	1	1
FC<=	858	76	24	-161	490	16	-114	244	78	-78	115	53	23	10	7
FC≈	597	63	22	119	241	7	56	53	15	122	252	107	55	50	33
FC>=	643	50	26	218	555	19	63	46	16	60	42	20	4	0	0
FC>	811	20	47	397	408	26	252	164	102	94	23	21	-289	216	300

h00	41	44	46	
h02				sommeil
h03				P basse
h23	29			sm
h01				
h04		31		
h05		FC basse		
h21	30	42		
h14				calme
h22		37		P<= FC>=
h13				cl
h20				
h06				
h12				
h10		3943	45	
h11				vif
h15				P élevée, Fc élevée
h17		38		vf
h07				
h16				
h18				
h19				
h09		40		
h08		P<	rare	

CLASSIFICATION DES 24 HEURES

colonne PDS du listage), les modalités extrêmes étant, comme il est convenable, les plus légères.

Quant à l'interprétation des facteurs 1 à 3, rien n'est changé. On voit sur le plan (1,2) que le cycle nycthéral moyen présente un minimum absolu au milieu de la nuit; deux maxima, de même nature le matin et en fin d'après-midi; et, entre ces deux maxima, un minimum relatif. Comme au §2.2, l'axe 3 détache la Fréquence Cardiaque de la Pression Artérielle. Mais la classification arborescente, en rangeant {04h, 05h} avec la nuit (malgré la baisse de la FC et aussi la relative élévation de la pression déjà notées au §2.2), crée une division des 24 heures en 3 classes, notées {sommeil, calme, vif}, de poids respectifs {7, 7, 10} suivant lesquelles il sera commode d'effectuer les divers cumuls annoncés au §1.3.

3 Correspondance entre modalités de toutes les variables et périodes temporelles des enregistrements retenus

Dans l'analyse présentée ci-après, sont seuls pris en compte les 33 enregistrements des 11 sujets retenus au §2.2; et les informations instantanées sont cumulées suivant la partition du nycthéral en 3 classes {sm, cl, vf}; de plus les variables sont toutes codées suivant 5 modalités.

Pour d'autres analyses on a retenu un nombre plus grand d'enregistrements, effectué des cumuls suivant 4 classes d'heures (cf. §2.2), codé les variables suivant 4 modalités: ces autres analyses n'ayant pas apporté de résultats qui leur soient propres, nous n'en rendrons pas compte ici. Au §4, on présentera deux analyses où sont seules en principal les modalités de PAS et PAD. L'individu *l*, quasi normotendu sera écarté de la 2-ème de ces analyses.

3.1 Préparation du tableau analysé

Avec 11 individus, soumis chacun à 3 traitements, on a 33 enregistrements dont les données sont groupées suivant 3 tranches temporelles: cela fait 99 lignes principales. Le sigle d'une telle ligne comprend 4 caractères. D'abord, une capitale {P, C, L, D, T}: P = placebo; {C, D} produit à l'essai donné comme 1-er ou 2-ème traitement effectif; et de même {L, T}, pour le produit de référence. Ensuite, une minuscule, qui est le numéro du sujet (*a* pour 1, *b* pour 2...). Puis deux autres minuscules qui désignent la tranche horaire: {sm, ac, vf}.

Par exemple 'Dksm' renvoie au traitement par le produit à l'essai, appliqué (après le traitement de référence L) au sujet n°11; et correspond à la tranche horaire {23h...5h}. De façon précise, cette ligne est calculée en cumulant les 13 lignes (de 20 nombres) obtenues en codant (suivant le procédé expliqué au §2.1) tous les quadruplets de mesures {PS, PD, Pmy, FC} relevés, dans l'enregistrement Dk, entre 23h.00 et 5h.59; et multipliant ce cumul par le coefficient (7/13) afin d'obtenir le poids 7, qui est le nombre d'heures de la tranche 'sm'.

À ces 99 lignes principales, on adjoint 24 lignes supplémentaires calculées par cumul, afin d'aider à apprécier l'effet des traitements. Partant des trois traitements {P, C, L} on distingue d'abord, en tenant compte du contexte, les 6 types d'enregistrement {PC, PL, C, L, T, D}: où PC et PL désigne un placebo précédant respectivement le traitement par le produit à l'essai ou par le produit de référence. Assurément, l'effet du placebo ne dépend pas du contenu des flacons qui seront distribués ensuite! Mais l'effet de ces derniers s'apprécie par différence avec le placebo précédent: e.g., l'effet de C par la différence C-PC.

Avec les 6 types de traitement, on crée 24 (4×6) lignes. Décrivons, par exemple, les 4 lignes {PLsm, PLcl, Plvf, PL} associées au traitement PL (placebo immédiatement avant traitement de référence): PL concerne les six sujets {b, d, h, j, k, m}; PLsm est le cumul des 4 lignes {Pbsm, Pdsm, Phsm, Pjsm, Pksm, Pmsm}; on définit de même PLcl et Plvf en cumulant les profils sur les tranches temporelles cl et vf afférents aux 6 sujets. Enfin Pl est le cumul des 3 lignes {PLsm, PLcl, PLvf}; il revient au même de dire que PL est le profil sur 24 heures afférent à l'ensemble des 6 sujets.

3.2 Représentation de l'ensemble des modalités et interprétation des axes

Il importe de souligner que les données traitées, en ce qu'elles prennent en compte la diversité des individus, diffèrent fondamentalement de celles du §2. Même si l'on trouve chaque fois un facteur 1 dominé par l'opposition entre modalités faibles et fortes de la pression artérielle, la place de la FC n'est pas la même: car si (cf. §2) les heures de pointe de la FC sont (à des décalages près)

```

trace : 8.863e-1
rang : 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
lambda : 3467 1797 1086 675 502 342 269 210 145 139 e-4
taux : 3912 2027 1226 762 567 386 303 237 164 156 e-4
cumul : 3912 5939 7165 7927 8493 8879 9182 9419 9584 9740 e-4
    
```

	SIGJ	QLT	PDS	INR	F 1	CO2	CTR	F 2	CO2	CTR	F 3	CO2	CTR	F 4	CO2	CTR
PS<	895	40	97	-1250	735	183	476	106	51	-337	53	42	24	0	0	
PS<=	673	69	39	-384	298	29	-228	106	20	340	234	74	-132	35	18	
PS=	578	59	27	307	236	16	-128	41	5	339	287	62	-74	14	5	
PS>=	695	55	43	664	628	70	12	0	0	-193	53	19	96	13	8	
PS>	698	26	58	860	378	56	132	9	3	-731	273	130	273	38	29	
PD<	820	34	66	-1052	648	109	114	8	2	-528	163	87	-45	1	1	
PD<=	664	73	29	-392	434	32	-153	66	9	77	17	4	229	148	56	
PD=	645	70	23	176	104	6	-247	207	24	265	237	45	169	97	30	
PD>=	790	51	42	651	578	62	215	63	13	60	5	2	-325	144	79	
PD>	735	22	51	849	358	47	610	185	47	-408	83	34	-468	109	73	
Pm<	973	39	82	-1232	810	170	317	54	22	-452	109	73	-26	0	0	
Pm<=	734	73	33	-407	420	35	-207	108	17	274	190	51	82	17	7	
Pm=	704	62	25	302	254	16	-258	185	23	290	235	48	103	30	10	
Pm>=	792	52	40	706	738	75	107	17	3	-124	23	7	-98	14	7	
Pm>	818	24	52	929	443	59	559	160	41	-592	180	76	-263	35	24	
FC<	933	39	101	253	28	7	-1182	603	301	-722	225	186	425	78	103	
FC<=	789	75	46	-97	17	2	-488	436	99	-13	0	0	-428	336	202	
FC=	545	64	38	-243	113	11	350	233	44	158	48	15	-283	152	76	
FC>=	884	52	51	58	4	1	764	672	170	254	74	31	341	134	90	
FC>	747	20	57	495	99	14	968	377	106	267	29	13	776	242	181	

celles de la PAS ou de la PAD; les sujets les plus hypertendus ne sont pas ceux chez lesquels la fréquence cardiaque est en moyenne le plus élevée.

L'axe 1 est créé quasi exclusivement par les modalités des trois variables {PAS, PAD, Pmoy}: pour chacune des variables l'ordre des modalités est {<, <=, ≈, >=, >}, les deux premières étant seules du côté (F1<0). Que les modalités '≈' soient nettement du côté positif et non très proches de l'origine est dû au déséquilibre de l'échantillon de sujets conservés qui comporte un quasi-normotendu: le sujet '1'. Au §4.2, après élimination de ce sujet, les modalités se disposeront, sur l'axe 1, symétriquement par rapport à l'origine.

Bien que les modalités de FC soient peu corrélées avec l'axe 1, et ne contribuent pas à créer celui-ci, il vaut la peine de noter qu'on trouve du côté des tensions basses, c'est-à-dire de la normalité, la modalité FC≈, suivie de FC<=; tandis que les modalités extrêmes, bradycardie et surtout tachycardie, {FC<, FC>} vont avec l'hypertension. Cette disposition subsiste dans les analyses du §4, où seule la pression artérielle est en principal.

L'axe 2 est quasi exclusivement créé par les modalités de la FC qui s'y placent dans leur ordre naturel: de FC< (F2<0) à FC> (F2>0). Ainsi il sera facile d'interpréter la place des lignes principales ou supplémentaires (tranches horaires de sujets ou cumulés) dans le plan (1,2) en terme de pression artérielle et de fréquence cardiaque.

SIGI	QLT	PDS	INR	F 1	CO2	CTR	F 2	CO2	CTR	F 3	CO2	CTR	F 4	CO2	CTR
ci-dessous éléments supplémentaires															
PCsm	848	44	10	-301	472	12	-166	144	7	-73	28	2	198	204	26
PCcl	239	44	3	3	0	0	24	9	0	69	73	2	101	157	7
PCvf	731	63	17	350	505	22	230	218	19	3	0	0	45	8	2
PLsm	727	53	7	-188	290	5	-184	278	10	99	81	5	-97	78	7
PLcl	882	53	17	403	570	25	225	178	15	195	134	19	15	1	0
PLvf	954	76	56	643	637	90	444	304	83	41	3	1	85	11	8
Csm	984	44	21	-558	734	40	-122	35	4	-303	215	37	6	0	0
Ccl	834	44	6	-245	539	8	-169	257	7	-63	35	2	17	3	0
Cvf	327	63	6	20	5	0	-150	283	8	-41	22	1	38	18	1
Lsm	945	53	19	-453	634	31	-309	294	28	64	13	2	-37	4	1
Lcl	800	53	11	-300	491	14	-57	18	1	197	212	19	-120	79	11
Lvlf	783	76	12	254	475	14	8	0	0	191	269	25	-73	39	6
Tsm	866	44	12	-390	629	19	-16	1	0	-101	43	4	216	193	31
Tcl	849	44	8	-127	98	2	154	145	6	-224	304	20	222	301	32
Tvf	814	63	12	271	439	13	165	163	10	-166	164	16	90	49	8
Dsm	851	53	17	-432	659	29	-230	187	16	-17	1	0	-38	5	1
Dcl	936	53	5	-112	158	2	-179	399	9	84	88	3	-152	290	18
Dvf	929	76	16	272	397	16	29	5	0	-92	45	6	-300	483	101
PC	444	152	7	59	87	2	54	74	2	0	0	0	106	283	25
PL	908	182	36	331	625	57	197	222	39	103	61	18	11	1	0
C	849	152	18	-226	490	22	-147	208	18	-124	147	21	23	5	1
L	865	182	13	-114	210	7	-103	172	11	156	390	40	-76	93	16
T	828	152	14	-38	18	1	109	146	10	-164	329	37	165	335	61
D	879	182	11	-45	39	1	-107	216	12	-19	7	1	-181	616	88

3.3 Place des individus et effets comparés des traitements

Il est plus facile de commencer par lire les coordonnées des cumuls par traitement; et particulièrement de ceux effectués sur 24 heures.

Sur l'axe 1, une nette différence apparaît d'abord entre l'hypertension sous placebo des deux groupes de sujets destinés à recevoir les traitements effectifs dans l'ordre CT ou LD: F1(PL) dépasse nettement F1(PC); les sujets recevant d'abord le produit de référence L sont en moyenne plus hypertendus que ceux recevant d'abord le nouveau produit C. Cette différence est surtout due à ce que le sujet '1', normotendu, reçoit d'abord C; elle disparaîtra au §4.2, qui confirmera les conclusions posées ici.

Si l'on évalue respectivement par $(F1(PL) - F1(L))$ et $(F1(PC) - F1(C))$ l'effet d'un premier traitement par L et par C, on conclut à l'efficacité supérieure du produit de référence prescrit en première intention. Mais le troisième enregistrement, effectué après le deuxième traitement effectif, marque, quelle que soit la séquence, un recul moyen par rapport au deuxième enregistrement: la pression artérielle se relève. Cette détérioration peut être mesurée, selon la séquence, par la différence $(F1(L) - F1(D))$ ou $(F1(C) - F1(T))$: on voit que la détérioration est bien plus nette si le traitement de référence est administré après le traitement essayé que si l'on suit l'ordre inverse. Sur l'ensemble de la période d'observation, la séquence PLD conduit à un niveau moyen F1(D) qui ne diffère pas significativement de F1(T), niveau auquel aboutit PCT; alors que PLD

t°sm	F 1	F 2	t°cl	F 1	F 2	t°vf	F 1	F 2
Pasm	560	-797	Pacl	672	-359	Pavf	574	-197
Casm	692	-583	Cacl	243	-747	Cavf	594	-642
Tasm	604	-438	Tacl	446	-786	Tavf	486	-526
Pcsm	58	324	Pccl	127	420	Pcvf	573	568
Ccsm	-906	339	Cccl	-97	207	Ccvf	-76	18
Tcsm	-214	274	Tccl	-513	594	Tcvf	439	357
Pesm	-353	-556	Peccl	-156	-198	Pevf	678	401
Cesm	-761	-384	Ceccl	-132	-60	Cevf	478	42
Tesm	-445	-53	Teccl	768	726	Tevf	1019	926
Pism	-540	-292	Picl	125	-76	Pivf	527	32
Cism	-367	-521	Cicl	-1	-550	Civf	251	-414
Tism	-561	-577	Ticl	-102	-447	Tivf	344	-466
Plsm	-1231	489	Plcl	-751	334	Plvf	-603	345
Clsm	-1450	537	Clcl	-1238	305	Clvf	-1149	247
Tlsm	-1334	715	Tlcl	-1236	685	Tlvf	-935	535
Pmsm	654	-256	Pmcl	744	166	Pmvf	731	402
Lmsm	12	-684	Lmcl	99	-337	Lmvf	344	-239
Dmsm	-1	-245	Dmcl	228	-423	Dmvf	247	-178
Pbsm	-788	-9	Pbcl	811	712	Pbvf	775	661
Lbsm	-864	-221	Lbcl	-556	23	Lbvf	231	-108
Dbsm	-263	-61	Dbcl	354	105	Dbvf	861	430
Pdsm	178	126	Pdcl	464	388	Pdvf	459	417
Ldsm	-536	10	Ldcl	-670	296	Ldvf	41	123
Ddsm	-426	-124	Ddcl	-838	204	Ddvf	-393	412
Phsm	-603	129	Phcl	525	372	Phvf	824	615
Lhsm	-583	161	Lhcl	209	199	Lhvf	682	416
Dhsm	-1061	311	Dhcl	-180	15	Dhvf	489	409
Pjsm	-725	-413	Pjcl	40	32	Pjvf	571	480
Ljsm	-503	-596	Ljcl	-561	-260	Ljvf	278	-35
Djsm	-648	-558	Djcl	-275	-522	Djvf	230	-316
Pksm	155	-680	Pkcl	-169	-322	Pkvf	500	91
Lksm	-247	-521	Lkcl	-320	-262	Lkvf	-55	-111
Dksm	-191	-702	Dkcl	37	-452	Dkvf	197	-582

partait d'un niveau moyen d'hypertension F1(PL) nettement supérieur à F1(PC). Malgré le petit nombre des sujets et leur diversité, on peut donc fortement suggérer que le produit de référence est un bon traitement d'attaque; mais que le produit essayé a sa place pour entretenir l'effet obtenu.

Sur l'axe 2, on lit, pour la séquence PLD, une baisse nette de la FC; baisse acquise avec L et maintenue par D sans régression; au contraire, avec PCT, la fréquence cardiaque augmente, l'amélioration acquise avec C étant suivie d'une forte régression.

Les coordonnées des cumuls par tranches horaires et traitements sont à lire attentivement; parce qu'elles révèlent l'effet des traitements au cours de la partie critique du nyctémère, notée 'vif' ou 'vf'. Les conclusions sont les mêmes que pour les cumuls sur 24 heures. On comparera, par exemple, les différences (F1(PCvf)-F1(Tvf)) et (F1(PLvf)-F1(Dvf)) qui mesurent respectivement l'effet global des séquences PCT et PLD contre l'hypertension. Quant au sommeil 'sm', l'idéal serait de respecter la PA, généralement normale.

La lecture des lignes de cumuls peut encore être complétée par un parcours attentif des cas individuels. Le tableau publié donne pour chaque sujet 3 lignes successives, résumant respectivement les 3 enregistrements successifs; et chaque ligne contient les facteurs F1 et F2 afférents aux trois classes d'heures. Par exemple, l'avant-dernière colonne, F1(vf), donne l'évolution de la pression artérielle de pointe; et la dernière colonne, F2(vf), permet, de même, de suivre la fréquence cardiaque. On s'attachera à noter la concordance des tendances malgré la diversité des cas.

4 Correspondance entre modalités de la pression systolique et diastolique et profils sur 24 heures des enregistrements retenus

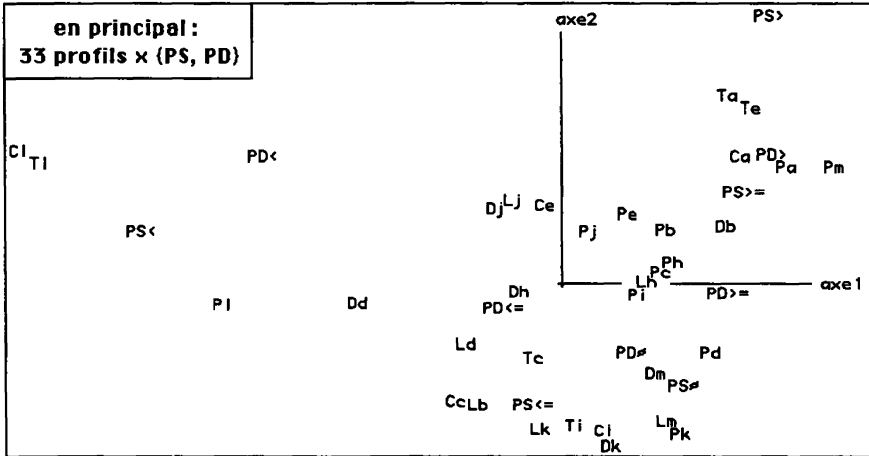
Dans le présent §, figurent seules en principal les modalités des variables PAS et PAD. On écarte Pmoy, calculée en fonction des précédentes, toujours apparue sur les graphiques en position intermédiaire (plus proche de PAD que de PAS), et dont on n'a pas tiré d'enseignement particulier. On écarte aussi FC, d'une part, pour vérifier que sa participation (d'ailleurs modeste) au facteur 1 d'hypertension n'a pas brouillé les conclusions; et, d'autre part, parce qu'une fréquence cardiaque optima ne peut être fixée pour chaque tranche du nyctémère sans connaître le cas de chaque sujet.

Quant aux lignes, on a choisi de mettre en principal les cumuls par 24 heures afférents à chaque enregistrement, soit, au total, 33 lignes. Par exemple, pour le sujet 'b', qui suit la séquence PLD, on a trois profils, Pb, Lb, Db; calculé chacun en additionnant 3 lignes du tableau dont la construction est expliquée au §3.1: Lb est le cumul des 3 lignes {Lbsm, Lbcl, Lbvff}; etc... Ce cumul par 24 heures a le mérite de signaler (dans le plan (1,2) ou (1,3)) les effets de conjonction des extrêmes; i.e. les enregistrements qui, sur 24 heures, témoignent le plus fort contraste entre niveau supérieur et inférieur (une hypertension de pointe pouvant s'associer à l'hypotension nocturne).

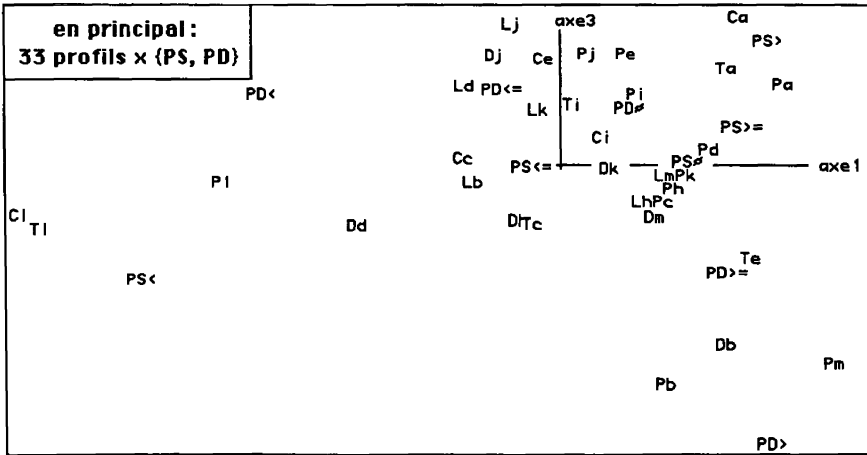
Nous présentons deux analyses; dont la deuxième se distingue par l'élimination des enregistrements du sujet 'l', quasi normotendu.

4.1 Analyse pour 33 profils afférents à 11 sujets

Les graphiques plans suffisent à montrer tous les éléments principaux: les 10 modalités de PAS et PAD; et les 33 profils. L'interprétation des axes est claire. Sur l'axe 1, on a du côté (F1<0) les modalités fortes de la pression artérielle; et du côté (F1>0) les modalités faibles. Dans le plan (1,2), les modalités dessinent une sorte de 'V', les modalités centrales étant du côté (F2<0); tandis que les modalités extrêmes, opposées sur l'axe 1, se projettent conjointement du côté (F2>0). Il s'agit d'un effet Guttman: et, de deux profils ayant même facteur F1, le plus contrasté est celui qui a le plus fort facteur F2 (ou encore: qui est le plus à l'intérieur du 'V').



Le sujet '1', normotendu se signale avec 3 profils {PI, CI, TI} du côté (F1<0): on voit qu'il contribue à la distribution dissymétrique des modalités, faisant basculer le 'V' auquel on a assimilé le nuage.



Sur l'axe 3, on a, du côté (F3<0), la conjonction des modalités {PD>, PS<}, forte de la PAD et faible de la PAS; ceci signale un fait, visible sur le tableau des données, et qui est d'une importance clinique certaine (s'il ne s'agit pas d'erreurs de mesure e.g. d'une mauvaise sensibilité de l'appareil aux bruits de Korotkoff): dans beaucoup de cas pression systolique et pression diastolique sont anormalement proches, la formule idéale $PAS=2(PAD-1)$ n'étant aucunement vérifiée, notamment pour 'b' (cf. §2.1).

```

trace : 3.267e-1
rang : 1 2 3 4 5 6 7 8
lambda : 1315 825 561 207 132 111. 70 46 e-4
taux : 4026 2526 1716 632 404 341 215 140 e-4
cumul : 4026 6552 8268 8900 9304 9645 9860 10000 e-4

```

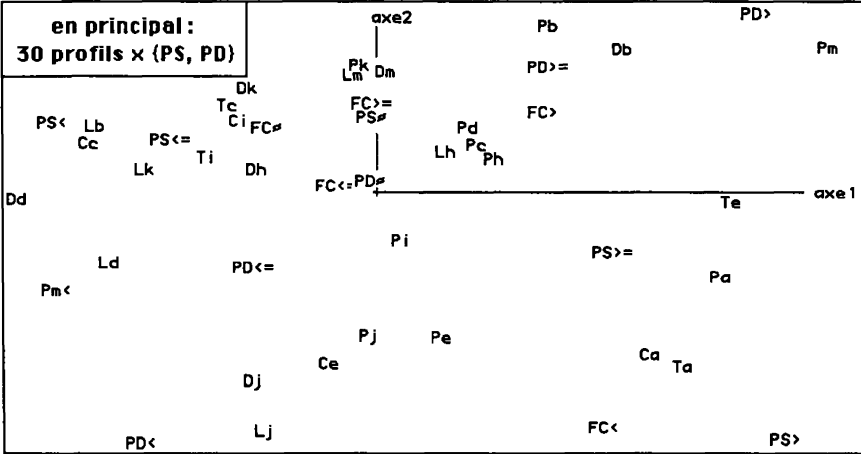
	SIGI	QLT	PDS	INR	F 1	CO2	CTR	F 2	CO2	CTR	F 3	CO2	CTR
éléments supplémentaires													
PCsm	657	39	20	-258	395	20	-165	161	13	130	100	12	
PCcl	537	39	21	150	129	7	-207	246	20	168	162	20	
PCvf	838	56	81	613	788	158	-91	17	6	125	33	15	
PLsm	862	58	33	-369	736	60	113	69	9	-102	56	11	
PLcl	755	58	34	296	464	39	207	227	30	110	65	13	
PLvf	976	83	99	594	905	224	167	72	28	1	0	0	
Csm	889	39	44	-448	548	59	-263	190	33	-236	152	39	
Ccl	898	39	8	-142	309	6	-137	290	9	139	299	13	
Cvf	638	56	33	178	163	13	-46	11	1	300	464	89	
Lsm	981	58	80	-645	923	184	-100	22	7	-127	36	17	
Lcl	889	58	42	-447	850	89	-54	13	2	-79	27	7	
Lvlf	847	83	20	151	293	14	42	23	2	203	531	61	
Tsm	775	39	21	-353	695	37	-117	76	6	-26	4	0	
Tcl	349	39	14	88	65	2	-148	184	10	-109	100	8	
Tvlf	897	56	53	522	874	115	85	23	5	3	0	0	
Dsm	937	58	80	-590	779	154	-58	7	2	-259	150	70	
Dcl	887	58	16	-265	801	31	68	53	3	-54	34	3	
Dvf	880	83	35	244	433	38	187	253	35	-163	193	39	
PC	784	133	47	224	432	51	-146	185	35	139	167	46	
PL	972	200	49	226	640	78	163	332	64	3	0	0	
C	603	133	25	-98	154	10	-136	298	30	97	151	22	
L	931	200	44	-256	913	99	-27	10	2	24	8	2	
T	609	133	15	140	523	20	-42	47	3	-38	39	3	
D	949	200	35	-148	386	33	81	115	16	-159	448	90	

4.2 Analyse pour 30 profils afférents à 10 sujets

Sans poursuivre l'interprétation de l'analyse du tableau principal 33x10, nous éliminons les profils de 'l' et effectuons une dernière analyse fondée sur un tableau principal 30x10, avec 24 lignes supplémentaires (comme au §3).

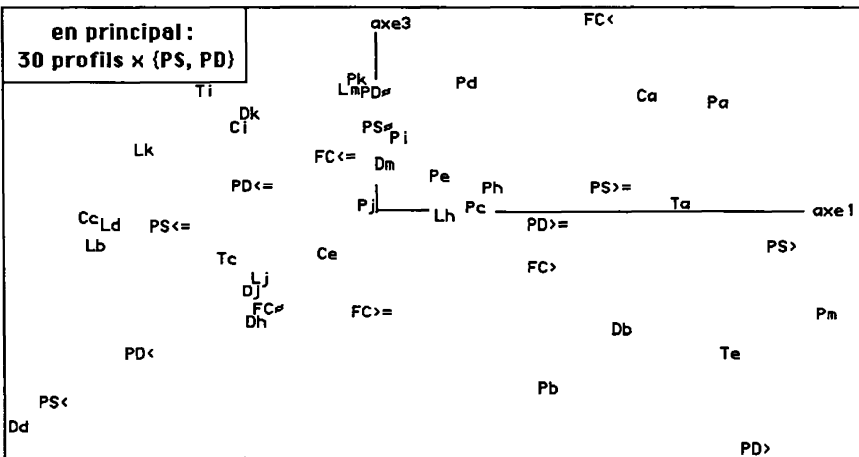
Quant à l'interprétation on retrouve un facteur général d'hypertension (axe 1); un facteur de pincement, ou conjonction de PS< avec PD> (qui apparaît ici sur l'axe 2 positif); et un facteur de conjonction des modalités extrêmes de PAS et de PAD, lié au premier par un effet Guttman ({PS>,PS<, PD>,PD>}) sont du côté négatif de l'axe 2). Mais la disposition des modalités dans le plan (1,3) est symétrique, à la différence de ce qu'on a vu au §4.1 dans le plan (1,2).

Pour la fréquence cardiaque, on note d'abord, comme au §3 où les modalités de FC étaient en principal, que FC> et FC< sont sur le demi axe (F1>0), avec l'hypertension; tandis que FC>= et FC<= sont proches de l'origine; et FC≈ va avec les modalités faibles (i.e. normales) de la PA. De plus, sur le demi axe (F2>0), FC> est associé à {PS<,PD>}; ce qui suggère une insuffisance cardiaque (sujet 'b'). Au contraire, sur (F3<0) sont associés en un tableau rassurant {PD<.,PS>,FC<}.



Sur les valeurs du facteur F1 pour les lignes supplémentaires, on peut reprendre les calculs du §3.3, afin de les confirmer. Présentement, les valeurs initiales F1(PC) et F1(PL) sont identiques: la supériorité de la séquence PLD sur PCT se lit donc directement en comparant F1(D) à F1(T); et l'augmentation de la pression artérielle quand on passe de C à T se montre nettement supérieure à celle de L à D: $(F1(D)-F1(L)) < (F1(T)-F1(C))$.

De plus, une valeur négative de F2 étant apparue comme un signe d'une bonne réserve hémodynamique, on suivra la valeur de F2 au fil des divers traitements. De ce point de vue, la performance du produit de référence est remarquable; elle se montre à partir d'une valeur initiale F2(PL) très supérieure à



F2(PC); n'est que partiellement conservée par le traitement à l'essai; mais il y a une amélioration globale (diminution de F2): $F2(D) < F2(PL)$. Au contraire, la séquence PCT conduit à une augmentation de F2: $F2(T) < F2(PC)$. Ainsi, du point de vue de la réserve hémodynamique, se trouve aussi suggérée l'utilisation de C après le produit de référence.

5 Conclusion: expérimentation avenir

Il importe de comparer, sur une période plus longue que celle fixée par le protocole de l'essai analysé ici, les trois thérapeutiques: produit de référence L seul; produit nouveau C seul; et L relayé par C; cette dernière combinaison étant suggérée par les analyses. Le nombre prévu de 16 sujets n'était peut-être pas insuffisant; mais il faut prendre garde à la perte de données du fait des caprices de l'enregistrement non surveillé. De plus les critères d'inclusion doivent être appliqués avec rigueur: on a vu ici un sujet quasi normotendu '1'; et un autre, 'b' qui pourrait être en insuffisance cardiaque.

Le traitement antihypertenseur idéal devrait diminuer la pression artérielle quand elle est élevée et la respecter quand elle est basse! Il n'est pas sûr que les drogues présentement disponibles permettent de réaliser l'idéal; il est, en revanche, certain que l'analyse multidimensionnelle d'observations recueillies sur 24 heures est indispensable pour se diriger vers le but.